

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные

*И.Н. Суборцева, Т.И. Колошейнова, Е.И. Пустовая,
Е.К. Егорова, А.М. Ковригина, Ю.В. Плискунова,
Т.В. Макарик, А.О. Абдуллаев, А.Л. Меликян*

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Истинная полицитемия (ИП) относится к группе классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний и характеризуется панмиелозом, панцитозом, высоким риском тромбогеморрагических осложнений, низким качеством жизни из-за присутствия симптомов опухолевой пролиферации. Малые дозы ацетилсалициловой кислоты и проведение кровопусканий/эритроцитафереза рекомендованы для пациентов с низким риском тромбогеморрагических осложнений. Циторедуктивная терапия (гидроксимочевина или интерферон-α) показана пациентам с высоким риском тромбогеморрагических осложнений. В настоящее время проблемам диагностики и лечения больных ИП уделяется все большее внимание.

Методы. В статье представлены краткое описание данного заболевания, обзор современных методов лечения, результаты наблюдения за 100 больными ИП, которые получали терапию в поликлиническом отделении ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ. Длительность наблюдения за пациентами составила 6–262 мес. (медиана 14 мес.).

Результаты. Больные были в возрасте 23–80 лет (медиана 56 лет), доля женщин составила 67 %, мужчин — 33 %. У всех пациентов диагноз ИП установлен в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. Мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 100 % наблюдений. Спленомегалия констатирована у 70 % пациентов. Плеторический синдром (гиперемия лица, ладоней, инъектированность склер) наблюдался у 65 % больных. Пациенты предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, а 25 % из них — на кожный зуд. Все больные получали симптоматическую терапию, антиагреганты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, или антигипоксанты. Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями: 49 % пациентов получали гидроксимочевину, 14 % — интерферон (ИФН α-2b), 14 % — комбинированную терапию (гидроксимочевину и кровопускания или ИФН α-2b и кровопускания), 23 % — только кровопускания. Ответ на лечение оценивался согласно критериям Европейской организации по изучению и лечению лейкозов 2009 г. Во всей группе больных без учета проводимой терапии частота полных ремиссий составила 48 %, частичных — 41 %, эффекта не получено у 11 %. Смена терапии осуществля-

MYELOID MALIGNANCIES

Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data

*IN Subortseva, TI Kolosheinova, EI Pustovaya,
EK Egorova, AM Kovrigina, YuV Pliskunova,
TV Makarik, AO Abdullaev, AL Melikyan*

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Background & Aims. Polycythemia vera (PV) refers to a group of classic Ph-negative myeloproliferative neoplasms characterized by panmyelosis, pancytosis, high risk of thrombotic and hemorrhagic complications, poor quality of life due to symptoms of tumor proliferation. Low-dose acetylsalicylic acid and phlebotomy/erythrocytapheresis are recommended for patients at low risk of complications, while the cytoreductive therapy (hydroxyurea or interferon alpha) is recommended for patients at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications. At present, much attention is paid to the problems of diagnosis and treatment PV.

Methods. The article presents a brief description of the condition, a review of modern methods of treatment, results of observation over 100 PV patients who have been treated in the outpatient department of the Hematology Research Center. The observation period ranged from 6 to 262 months (median follow-up is 14 months).

Results. Patients' age ranged from 23 to 80 years (median 56 years); 67 % of them were women, and 33 % were men. PV was diagnosed according to 2008 WHO guidelines. *JAK2V617F* mutation was detected in 100 % of cases. Splenomegaly was found in 70 % of patients. Plethoric symptoms (such as facial and hand hyperemia, and scleral injection) were found in 65 % of patients. All patients complained of headaches and dizziness, and 25 % of patients complained of itching. All patients received symptomatic therapy, antiaggregants, medications improving microcirculation, or antihypoxants. Patients were treated according to clinical guidelines: 49 % of them received hydroxyurea, 14 % IFN α-2b, 14 % a combination therapy (hydroxyurea and phlebotomy or IFN α-2b and phlebotomy), and 23 % of patients phlebotomy alone. Response to treatment was evaluated according to 2009 European LeukemiaNet criteria. Among all patients, the frequency of complete remission was 48 %, the partial response rate was 41 %, and no effect was achieved in 11 % of patients regardless they received therapy or not. The therapy was changed, if the treatment had proved to be ineffective, or in case of intolerance or complications. Complete remission was not achieved after switching treatment from one method to another.

лась при неэффективности, непереносимости лечения или развитии осложнений. При переключении лечения с одного метода на другой полная ремиссия не была достигнута ни у одного больного.

Заключение. Лечение ИП в основном симптоматическое. Эффективность терапии первой линии (полная ремиссия) равна 14,5–71 %. Необходимо проведение клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности новых таргетных препаратов.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, JAK2V617F, таргетная терапия.

Получено: 30 июня 2015 г.

Принято в печать: 5 ноября 2015 г.

Для переписки: Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

Для цитирования: Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустова Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):397–412.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412

Conclusion. Treatment of PV is mainly symptomatic. The effectiveness of first line therapy (complete remission) ranged from 14.5 to 71 %. It is necessary to conduct clinical trials designed to evaluate the effectiveness and safety of new targeted therapies.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, JAK2V617F, target therapy.

Received: June 30, 2015

Accepted: November 5, 2015

For correspondence: Irina Nikolaevna Subortseva, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-44-72; e-mail: soubortseva@yandex.ru

For citation: Subortseva IN, Kolosheina TI, Pustovaya EI, et al. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. Clinical oncohematology. 2015;8(4):397–412 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) относятся к классическим Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям (МПЗ) и представляют собой клональные заболевания с признаками нарушения пролиферации одной или нескольких гемопоэтических линий дифференцировки. ИП характеризуется чрезмерной пролиферацией не только эритроидного, но и миелоидного и мегакариоцитарного ростков в костном мозге (панмиелоз), что приводит к эритроцитозу, высокому уровню гемоглобина, лейкоцитозу и тромбоцитозу в крови (панцитоз) нередко с признаками спленомегалии (за счет секвестрации клеток крови в селезенке) [1–3]. ИП имеет гораздо более высокую распространенность, чем ПМФ (44–57 vs 4–6 случаев на 100 000 человек соответственно) [4]. В Европе заболеваемость ИП колеблется от 0,4 до 2,8 случая на 100 000 человек в год [5]. Заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин [6]. Средний возраст на момент диагностики составляет 60 лет, однако примерно 20–25 % пациентов в возрасте до 40 лет [7]. Медиана выживаемости при ИП равна 14,1 года, но она гораздо ниже у пациентов старше 60 лет, а также у больных с тромботическими осложнениями в анамнезе (8,3 года) [8].

Патогенез МПЗ связан с генетическими перестройками, которые вовлекают гены, регулирующие клеточный цикл. В 2005 г. у подавляющего числа больных ИП были открыты активирующие мутации в гене *JAK2*. Большинство рецепторов цитокинов не имеет внутренней каталитической активности в трансдукции внеклеточных сигналов, поэтому требуются молекулы, которые связаны с рецепторами на поверхности клеток и активируют эффекторные белки в цитоплазме. Надлежащая координация этих сигнальных путей имеет основополагающее значение для пролиферации и дифференцировки различных линий гемопоэза.

JAK2 принадлежит к семейству нерецепторных Янус-тирозинкиназ. В нормальных условиях связывание лиганда с трансмембранным рецептором индуцирует конформационные изменения рецептора, которые приводят к активации и фосфорилированию специфических внутриклеточных доменов. Фосфотиризиновые остатки внутриклеточного домена рецептора служат промежуточным звеном в передаче сигналов на сигнальные пути STAT, Ras/MAPK и PI3K/Akt. Наиболее изучена мутация V617F гена *JAK2*: аминокислотный остаток Y617 находится в пределах псевдокиназного домена JH2, который оказывает ингибирующее влияние на расположенный рядом киназный домен JH1, тем самым сохраняя JAK2 в неактивной конфигурации (рис. 1) [9]. Мутация V617F нарушает взаимодействие JH1/JH2 путем изменения пространственного объема рецептора и отмены ингибирующего влияния JH2. В настоящее время пространственная структура для полноразмерного белка JAK2 или фрагмента, содержащего домены JH1 и JH2, и процесс ингибирования домена JH1 доменом JH2 на межмолекулярном уровне остаются неизвестными. Однако JAK2 принадлежит к тому же классу рецепторов, что и гомодимерный рецептор гормона роста I типа, что позволяет предположить сходство структуры данных рецепторов. Рецептор гормона роста I типа существует в виде димера и находится в неактивном состоянии при межмолекулярном взаимодействии киназного домена одной молекулы с псевдокинасным доменом — другой (рис. 1, слева). Активация рецептора опосредована связыванием лигандов путем скользящего движения двух внутриклеточных доменов таким образом, что расположенные на противоположных концах домены активируют друг друга (рис. 1, в центре) [10]. Подтверждением данной молекулярной модели активации рецептора JAK2 является факт цитокиннезависимой активации рецептора в результате мутации (рис. 1, справа) [11, 12].

Мутация V617F гена *JAK2* встречается в 95 % случаев ИП [13]. В 3–5 % наблюдений выявляется мутация

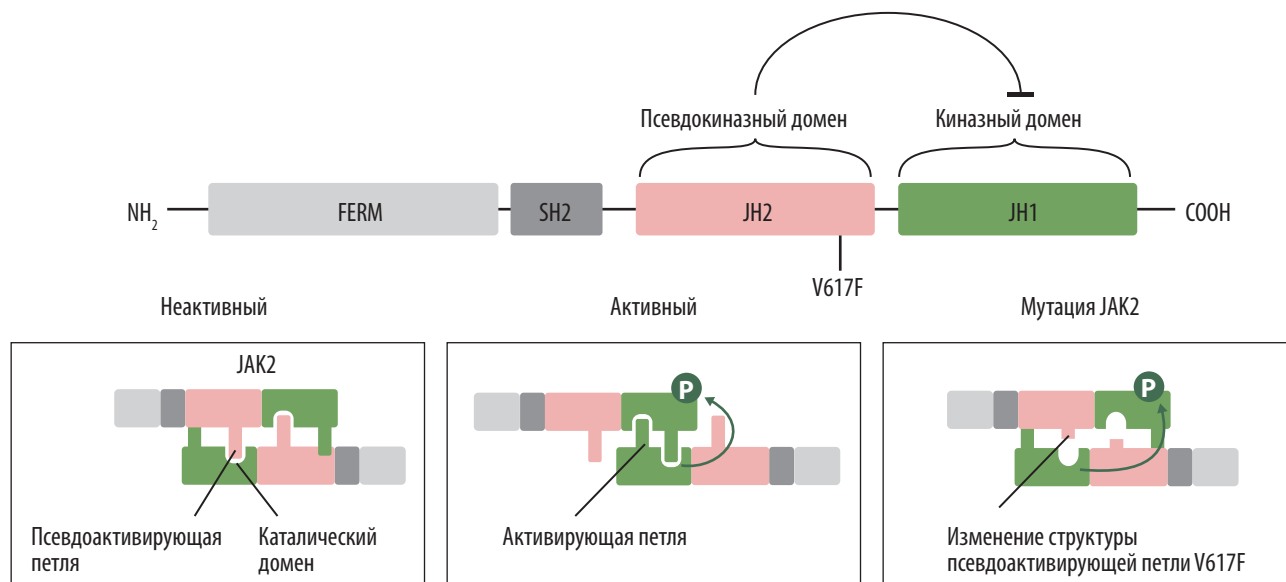


Рис. 1. Структура молекулы и схема активации JAK2 [12]. Доменная структура JAK2: JAK2 состоит из тирозинкиназного (JH1), псевдокиназного (JH2) доменов и SH2, FERM. Модель активации JAK2: слева — межмолекулярное взаимодействие JH1–JH2 сохраняет JAK2 в неактивном состоянии; в центре — связь лиганда с рецептором инициирует движение димеров JAK2, что приводит к соединению киназных областей двух молекул JAK2 и взаимному фосфорилированию остатков тирозина; справа — мутация V617F гена *JAK2* приводит к стабильности взаимодействия JH1–H2

Fig. 1. The structure of the molecule and JAK2 activation scheme [12]. Domain structure of JAK2: JAK2 consists of tyrosine kinase (JH1), pseudokinase (JH2), SH2, and FERM domains. JAK2 activation model: on the left — intermolecular JH1–JH2 interaction preserves JAK2 inactive; in the center — the link between ligand and the receptor initiate movement of JAK2 dimers thus leading to connection of kinase zones in two JAK2 molecules and mutual phosphorylation of tyrosin residues; on the right — *JAK2* V617F mutation stabilizes the JH1–H2 interaction.

в экзоне 12 гена *JAK2*, при которой ИП характеризуется изолированным эритроцитозом [14]. Кроме того, идентифицирована мутация в экзоне 15 гена *JAK2* [15].

Помимо JAK2 у больных ИП выявляют мутации и в других генах. Клональный гемопоэз, фенотипические особенности ИП и прогрессирование заболевания обусловлены приобретенными соматическими мутациями генов, участвующих в регуляции цитокиновых реакций, сплайсинге РНК, а также эпигенетической регуляции (рис. 2) [16].

Ген *LNK* кодирует белок SH2B3, участвующий в регуляции тромбопоэтин-опосредованной передачи сигналов. Он подавляет постоянную активность JAK2. Мутация гена *LNK* и потеря функции белка SH2B3 приводят к гиперпродукции эритроцитов, мегакариоцитов и В-лимфоцитов, увеличению селезенки, выраженному фиброзу костного мозга. Частота выявления мутации гена *LNK* при ИП составляет до 9,8 % и возрастает по мере прогрессирования заболевания [17–20].

Белки семейства TET (*TET1*, *TET2* и *TET3*) являются ферментами, которые катализируют превращение 5-метилированного цитозина в гидроксиметилированный цитозин, при этом Fe (II) и кетоглутарат выступают в качестве кофакторов. *TET2* играет ключевую роль в активации деметилирования ДНК и принимает участие в патогенезе миелоидных злокачественных опухолей. На мышинных моделях мутация гена *TET2* обуславливает фенотип хронического миеломоноцитарного лейкоза с признаками экстрамедуллярного кроветворения и спленомегалией. Однако для развития злокачественного фенотипа кроме мутации гена *TET2* требуются дополнительные генетические события. Мутация гена *TET2* встречается в 4 % наблюдений ЭТ, в 9,8–16 % ИП и в 8–14 % ПМФ. Показано, что у 5,6 % лиц пожилого возраста с признаками клонального кроветворения присутствуют соматические мутации *TET2* без убедительных клинических данных

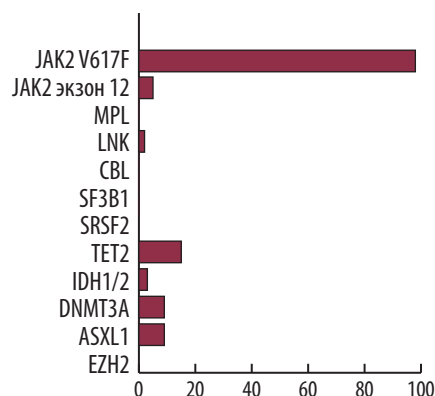


Рис. 2. Частота мутаций генов при истинной полицитемии [16]

Fig. 2. Frequency of gene mutations in polycythemia vera [16]

гематологического заболевания. За 5-летний период наблюдения у 1 из 7 пациентов выявлены тромбоцитоз и мутация *JAK2V617F*. Мутации гена *TET2* могут возникать как в *JAK2V617F*-позитивных, так и *JAK2V617F*-негативных случаях [21–25]. Достоверно прогностическое значение мутаций у больных МПЗ не установлено. Несмотря на то что в ряде работ показана связь мутации *TET2* с прогрессированием заболевания, необходимы дальнейшие исследования для изучения участия *TET2* в процессе инициации и прогрессирования болезни.

IDH1/2 (изоцитратдегидрогеназа 1/2) представляют собой НАДФ-зависимые ферменты, которые катализируют превращение изоцитрата в α -кетоглутарат в цитоплазме и митохондриях клеток. Их распространенность при МПЗ составляет 0,8 % в случае ЭТ, 1,9 % при ИП, 4,2 % при ПМФ и 21 % при вторичном остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Было показано, что мутации IDH1/2 являются факторами высокого риска транс-

формации в острый лейкоз, ухудшающими показатели выживаемости больных МПЗ [26–28].

DNMT3A является ДНК-метилтрансферазой. Активность метилтрансфераз, заключающаяся в переносе метильных (CH_3) групп на азотистое основание цитозина в составе ДНК, ведет к изменению свойств ДНК. Изменяются активность, функции соответствующих генов, а также пространственная структура нуклеиновой кислоты (конформация). DNMT3A выполняет функцию супрессора опухолевых клеток. Большинство описанных мутаций затрагивает одну аминокислоту (R882), в то время как остальные мутации — это сдвиг рамки считывания или преждевременные стоп-кодоны, что приводит к потере функции. Мутация DNMT3A выявлена у 10 % больных МПЗ; у больных ПМФ частота мутации составляет 15 %, при ЭТ и ИП — 3 и 7 % соответственно. Мутация DNMT3A часто связана с другими мутациями (*IDH1/2*, *TET2*, *ASXL1* или *JAK2*), однако именно она является независимым прогностическим фактором, ухудшающим выживаемость [29–31].

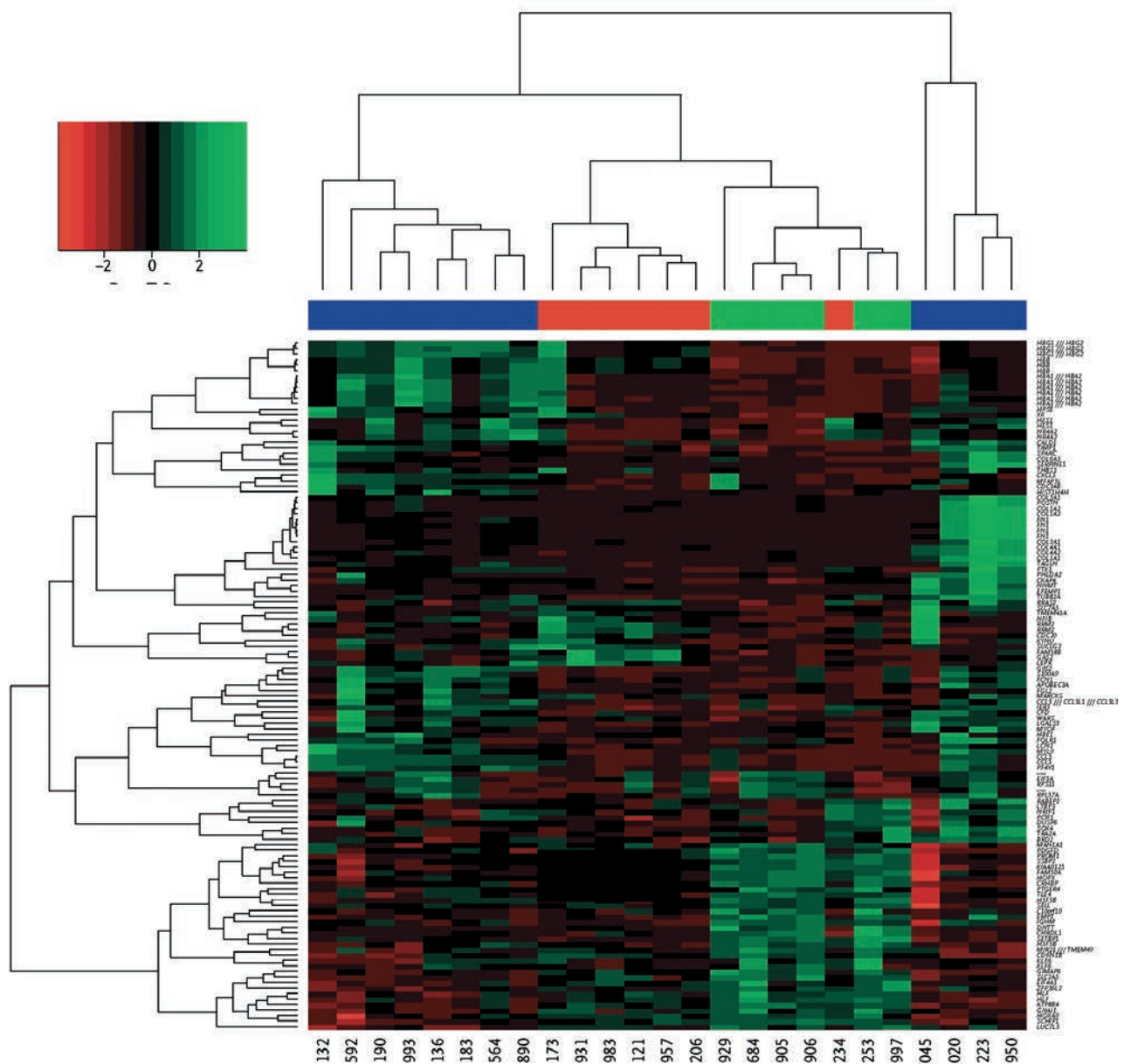
Ген *ASXL1* кодирует ядерный белок, который может действовать в качестве как активатора, так и репрессора транскрипции с помощью различных механизмов, в основном с участием модификации гистонов. Мутации гена

ASXL1 являются вторичными генетическими событиями при МПЗ, обуславливающими неблагоприятный прогноз и рефрактерность к проводимому лечению [32].

В 2013 г. независимо двумя группами ученых идентифицирована мутация гена *CALR* (кальретикулин) в случаях JAK2- и MPL-негативных ЭТ и ПМФ. При исследовании у 647 больных ИП ни в одном наблюдении не было выявлено мутации гена *CALR* [33, 34]. Однако в литературе встречаются описания отдельных клинических наблюдений с мутацией гена *CALR* в отсутствие мутации *JAK2V617F* на момент постановки диагноза у больных ИП. Данные наблюдения подчеркивают тот факт, что в отсутствие мутации *JAK2* мутации *CALR* могут принимать участие в патогенезе ИП. Тем не менее нельзя полностью исключить возможность биклонального заболевания (мутация гена *CALR* и вторая, неизвестная в настоящее время, мутация) [35].

Стандартное цитогенетическое исследование у больных ИП на момент диагностики позволяет обнаруживать транслокации и хромосомные aberrации. J.L. Spivak и соавт. [36] проанализировали экспрессию генов в клетках крови CD34+ у 19 больных ИП с учетом пола, используя технологию олигонуклеотидных микрочипов (рис. 3, А). Профили экспрессии генов

А



Б

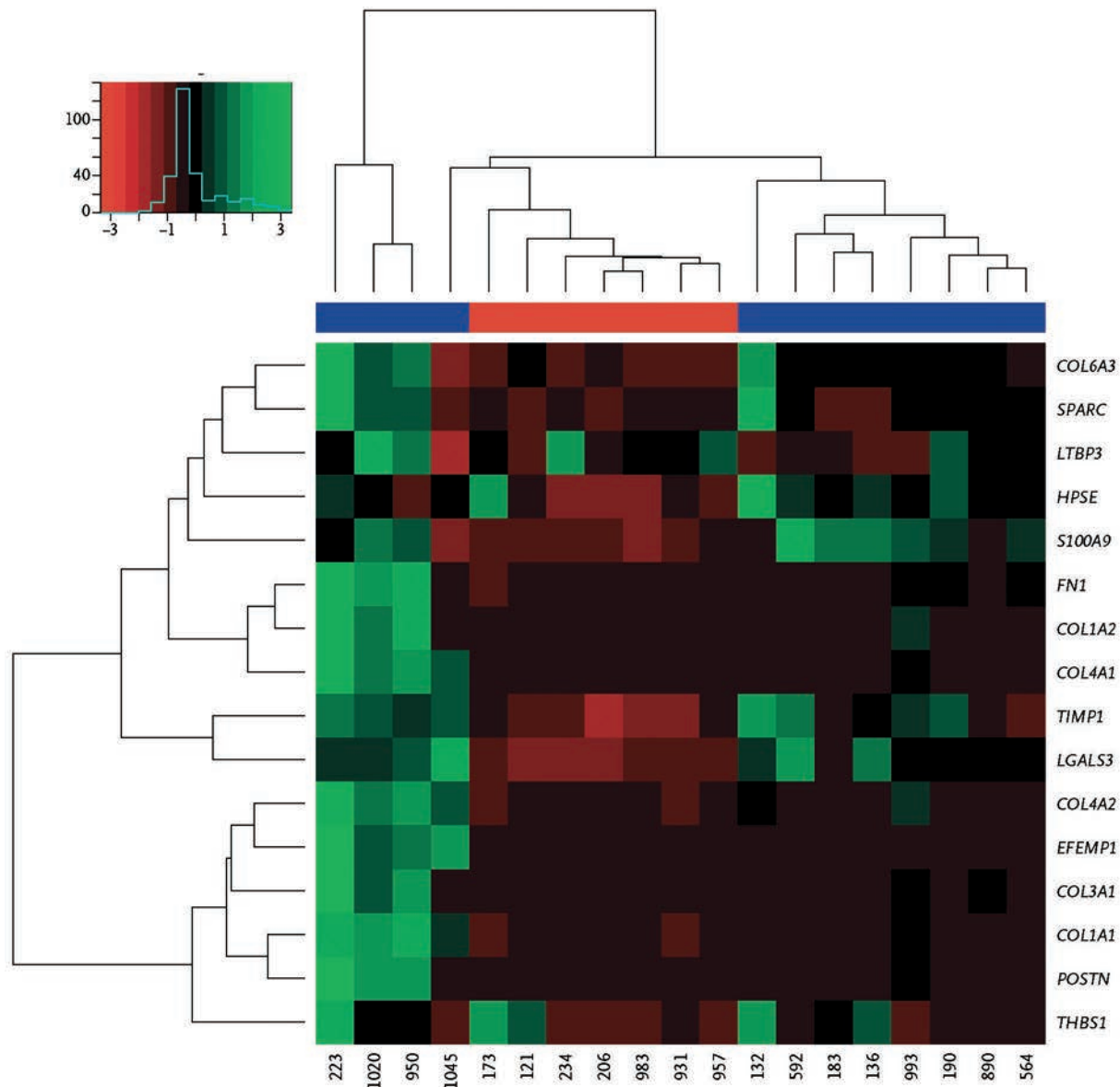


Рис. 3. (А) Дендрограмма и тепловая карта иерархической кластеризации у 19 больных с истинной полицитемией (ИП) и контрольной группы (6 образцов) на основании анализа 102 генов. Каждый столбец представляет пациента или контрольный образец, каждая строка — ген. Красным цветом отмечено уменьшение уровня экспрессии гена, зеленым — увеличение. Строка над тепловой картой: зеленый цвет — контрольная группа; синий и красный цвета — больные ИП. (Б) Дендрограмма и тепловая карта иерархической кластеризации у 19 больных ИП, основанные на исследовании профиля экспрессии 16 генов. На тепловой карте каждый столбец представляет пациента, каждая строка — ген. Красным цветом отмечено снижение уровня экспрессии гена, зеленым — усиление. Строка над тепловой картой: синий цвет — больные с индолентным течением ИП; красный цвет — больные с агрессивным течением ИП [36]

Fig. 3. (A) A dendrogram and thermal modeling of hierarchical clustering of 19 patients with polycythemia vera (PV) and control group (6 samples) based on the analysis of 102 genes. Each column represents a patient or a control sample, and each line represents a gene. The decreased gene expression level is marked with red, and the increased gene expression is marked with green. A line above the thermal modeling: green = control group, blue and red = PV patients. (B) A dendrogram and thermal modeling of hierarchical clustering of 19 patients with polycythemia vera based on the analysis of the expression profile of 16 genes. In the thermal map, each column represents a patient or a control sample, and each line represents a gene. The decreased gene expression level is marked with red, and the increased gene expression is marked with green. A line above the thermal modeling: blue = indolent PV patients, red = aggressive PV patients [36]

были изучены с помощью алгоритма неконтролируемой иерархической кластеризации. Больные были включены в две группы, сравнимые по возрасту, числу нейтрофилов, аллельной нагрузке *IAK2V617F*, количеству лейкоцитов, тромбоцитов. Однако группы значительно отличались длительностью течения заболевания, уровнем гемоглобина, частотой тромбоэмболических осложнений, спленомегалией, эффективностью проводимой терапии, прогрессированием заболевания с исходом в острый лейкоз, общей выживаемостью. В данном исследовании

выявлены нарушения регуляции 16 генов, кодирующих матричные белки. Профиль экспрессии включает гены, участвующие в патогенезе ИП, а также отвечающие за воспаление и коагуляцию, например гены активации системы комплемента (*CFD*, *FCN1* и *PTX3*) (рис. 3, Б) [36].

Экспрессия генов представляет собой только один из компонентов комплексного процесса транскрипции генов. Регуляция транскрипции очень сложна. Структурный ген может иметь множество регуляторных элементов, которые активируются специфическими сиг-

налами в клетках разного типа в разные моменты клеточного цикла. В то же время некоторые структурные гены находятся под контролем уникального фактора транскрипции. Полученные в исследовании данные положили начало для изучения молекулярных основ гетерогенности заболевания, позволили определить гены, которые могут быть мишенями для синтеза новых таргетных препаратов, а также отвечать за прогрессирование заболевания с развитием пост-ИП миелофиброза (МФ), воспаления и тромботических осложнений.

Стандартные классификационные критерии ИП были разработаны и приняты Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2008 г. [37].

Большие критерии:

1. Гемоглобин более 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов. Гематокрит более 52 % у мужчин и более 48 % у женщин.
2. Мутация гена *JAK2V617F* или в экзоне 12.

Малые критерии:

1. По результатам биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): усиление пролиферативной активности элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза.
2. Уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки ниже референсных значений.
3. Формирование эндогенных эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО.

Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критерия или при наличии первого большого и двух малых критериев.

По данным ВОЗ, первым главным диагностическим критерием является эритроцитоз и повышенный уровень гемоглобина (> 185 г/л у мужчин и > 165 г/л у женщин). Согласно данным Британского комитета по стандартизации в гематологии (British Committee for Standards in Haematology) и исследовательской группы по изучению ИП (Polycythemia Vera Study Group), немаловажную роль играют значения гематокрита (> 48 % у женщин и > 52 % у мужчин) и результаты измерения массы циркулирующих эритроцитов [38–40]. В 2014 г. предложено пересмотреть классификационные критерии ИП. Больные с ранними стадиями болезни («маскированная» ИП), как правило, имеют нормальные или пограничные значения гемоглобина и гематокрита, мутацию гена *JAK2*, пролиферацию всех ростков гемопоэза (гистологически) и низкий уровень ЭПО в сыворотке. Целью разработки новых критериев ИП является охват большего числа пациентов с ранними стадиями болезни. При этом критерии должны обладать большей чувствительностью и специфичностью [41, 42].

Клинические проявления заболевания неспецифичны и присутствуют у большинства больных ИП. Наиболее распространены жалобы на усталость (88 %), кожный зуд (62 %), ночную потливость (52 %), боль в костях (50 %), лихорадку (18 %) и снижение массы тела (31 %). Зуд и утомляемость являются наиболее частыми симптомами, которые существенно снижают качество жизни [43]. Кожный зуд — это особое неприятное субъективное ощущение, которое пациенты характеризуют как генерализованное чувство жжения, покалывания, пощипывания,

возникающее после контакта с водой (аквагенный зуд). Перепад температуры, употребление алкоголя или физические упражнения могут вызывать усиление симптомов, которые могут сохраняться до 40 мин и часто сопровождаются агрессией, раздражительностью, депрессией и суицидальными мыслями. Зуд возникает в результате раздражения нервных рецепторов кожи биологически активными веществами (фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1, интерлейкин-6), которые в результате определенных реакций передают сигнал в спинной мозг и далее в кору головного мозга [2]. Кроме того, у 35–45 % пациентов наблюдается спленомегалия, что может указывать на прогрессирование заболевания. Спленомегалия приводит к появлению вторичных симптомов, таких как боль в животе, чувство быстрого насыщения, потеря массы тела, тошнота. Увеличение селезенки может быть причиной компрессии органов брюшной полости, portalной гипертензии [8].

Симптомы опухолевой интоксикации, связанные с ИП, и спленомегалия присутствуют у 70 % больных и приводят к снижению качества жизни. Оценка симптомов у больных ИП важна на этапе диагностики, в процессе терапии, а также в отдаленный срок после окончания лечения. Инструментом для полноформатной оценки симптомов у больных ИП, позволяющим оценить в т. ч. спектр и выраженность симптомов интоксикации, являются опросники European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QoL) и MPN-Symptom Assessment Form (MPN-SAF). Сокращенный вариант опросника MPN-SAF был разработан для обеспечения эффективной оценки тяжести симптомов у пациентов с МПЗ. В основе лежит оценка по 10-балльной шкале таких симптомов, как усталость, концентрация внимания, раннее насыщение, слабость, ночная потливость, кожный зуд, боль в костях, дискомфорт в левом подреберье, потеря массы тела, лихорадка и др. [44, 45]. Конституциональные симптомы значительно снижают качество жизни, но не определяют течение и исход заболевания. Для оценки прогностической значимости клинических симптомов интоксикации в ретроспективное исследование включено 519 больных ИП, которые были разделены на группы в соответствии с тяжестью клинических проявлений согласно опроснику MPN-SAF. Не было выявлено корреляции между тяжестью симптомов интоксикации и группами риска [46]. Качество жизни — это постоянно эволюционирующая категория, характеризующая материальную и духовную комфортность существования людей. Кроме того, следует иметь в виду, что это субъективная оценка благополучия, основанная на воспринимаемом различии между действительным и желаемым состоянием жизни (ВОЗ). С учетом субъективности этого параметра опросники EORTC-QoL, MPN-SAF и другие могут служить универсальной международной методикой для оценки качества жизни больных МПЗ и использоваться в крупных научных или клинических исследованиях [47–49].

Наиболее частые осложнения ИП включают микровазкулярные осложнения, тромбозы, кровотечения, а также подагру и мочекаменную болезнь. Тромбозы наблюдаются у 39 % больных ИП при постановке диагноза. Возможно возникновение тромбозов крупных артерий, тромботических инсультов, инфарктов миокарда (часто атипичных, безболевого форм), тромбофлебитов в связи

с замедлением кровотока, увеличением вязкости крови. Тромбозы мезентериальных вен и артерий могут быть причиной постановки ошибочного диагноза перитонита, панкреатита или прободной язвы. Среди сосудистых осложнений к наиболее опасным относятся микрососудистые, тромбофилические с клиническими проявлениями в виде эритромелалгии, стенокардии, преходящих нарушений зрения, тромбозы артериальных и венозных сосудов, локальные и множественные, геморагии и кровотечения. Кроме того, возможны спонтанные и спровоцированные любыми, даже малыми, оперативными вмешательствами признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания и кровотечения (тромбогеморрагический синдром). Как видно из представленных выше данных, одновременная склонность больных к тромбозам и кровотечениям является уникальной особенностью ИП. В случаях высокого тромбоцитоза ($> 1500 \times 10^9/\text{л}$) пациенты могут быть подвержены риску кровотечений. Геморрагический синдром при ИП может проявиться спонтанной кровоточивостью десен, носовыми и другими кровотечениями, характерными для нарушения первичного тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Геморрагический инсульт является причиной смерти больных ИП в 39,6 % наблюдений [3, 50–52]. В то же время при оперативных вмешательствах, даже очень малых, у таких больных возникают массивные кровотечения, характерные для нарушений в системе свертывания крови и фибринолиза. Тактика лечения больных при этом имеет свои особенности. Тромбогеморрагические осложнения при эритремии могут проявляться самыми разнообразными клиническими формами:

- тромбоз коронарных сосудов может оказаться первым проявлением нераспознанной эритремии;
- у больных с упорной эритромелалгией последняя может быть предвестником тромбоза более крупного сосуда с развитием некроза пальцев ног, стоп, голеней;
- тромбоз в системе воротной вены приводит к развитию синдрома портальной гипертензии с соответствующей клинической картиной;
- симптомы перемежающейся хромоты, часто наблюдающиеся у пожилых больных ИП;
- тромбофилические процессы, сочетающиеся с окклюзирующим атеросклерозом тех же сосудов;
- тромбозы венозных сосудов нижних конечностей, обычно протекающие с клинической картиной тромбофлебита, и др.

Больные ИП имеют высокий риск прогрессирования заболевания с исходом в пост-ИП МФ и вторичный ОМЛ. У больных ИП риск смерти в 1,6 раза выше по сравнению с общей популяцией [3]. Частота трансформации в миелодиспластический синдром (МДС)/вторичный острый лейкоз у больных ИП составляет от 5 до 15 % за 10 лет болезни с увеличением кумулятивного риска трансформации в острый лейкоз с течением времени. Пожилой возраст, женский пол, применение алкилирующих препаратов, лучевой или комбинированной терапии являются факторами риска развития вторичного острого лейкоза [53].

У больных ИП 10-летний кумулятивный риск развития вторых опухолей составляет 8 % [54]. Они представлены солидными новообразованиями различной локализации: опухоли легкого, желудочно-кишечного

тракта, молочной железы, головного мозга, простаты, щитовидной железы, кожи [6, 55]. Риск смерти от вторых опухолей составляет 12–20 % [56, 57]. Статистически значимым фактором риска развития первично-множественных как синхронных, так и метасинхронных опухолей у больных ИП является возраст (отношение рисков 1,06; 95%-й доверительный интервал 1,01–1,12; $p = 0,03$) [54].

Одним из путей объективации анализа результатов терапии и определения ее эффективности у больных ИП является оценка выживаемости. Своевременное выявление факторов, достоверно влияющих на выживаемость, позволяет рационально формулировать показания и противопоказания к назначению различных методов лечения. Проблема прогноза у больных ИП активно изучается. Под эгидой Международной рабочей группы (International Working Group) проанализированы клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных методов обследования 1545 больных ИП на момент диагностики и в динамике. При постановке диагноза средний возраст больных составил 61 год; соотношение мужчин/женщин — 1:1; тромбоцитоз и венозный тромбоз наблюдались чаще у женщин, в то время как артериальный тромбоз — у мужчин. Анализ общей выживаемости проведен у 337 больных. Смертность в этой группе составила 44 %. Медиана выживаемости равна 14,1 года, что значительно хуже, чем у соответствующего по возрасту и полу населения США ($p < 0,001$). Методом многофакторного анализа, проведенного во всей когорте больных ($n = 1545$), показано неблагоприятное прогностическое влияние на выживаемость возраста, лейкоцитоза, венозного тромбоза и аномального кариотипа. Недостаточно изученными остаются вопросы прогностической ценности симптомов интоксикации. В данном клиническом исследовании кожный зуд являлся благоприятным прогностическим фактором. Кумулятивный риск трансформации во вторичный острый лейкоз составил 2,3 % в течение 10 лет и 5,5 % в течение 15 лет. Факторами риска вторичного острого лейкоза являются пожилой возраст, лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ и выше, нарушения кариотипа. Риск трансформации в острый лейкоз выше у больных, получавших лечение пипоброманом, P^{32} , хлорамбуцилом. Лейкозогенный эффект гидроксимочевина и бусульфана не подтвержден. На основании полученных данных разработана прогностическая модель (отношение рисков 10,7; 95%-й доверительный интервал 7,7–15,0). В созданной прогностической системе каждому из признаков присваивается определенное количество баллов (табл. 1) [58].

Выделенные по количеству прогностических баллов группы больных ИП статистически значимо различаются по длительности общей выживаемости (рис. 4).

Таблица 1. Определение групп риска для оценки общей выживаемости при истинной полицитемии

Признак	Система стратификации риска, баллы
Возраст ≥ 67 лет	5
Возраст 57–66 лет	2
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1
Венозный тромбоз в анамнезе	1
Группа низкого риска — 0 баллов.	
Группа среднего риска — 1–2 балла.	
Группа высокого риска — ≥ 3 баллов.	

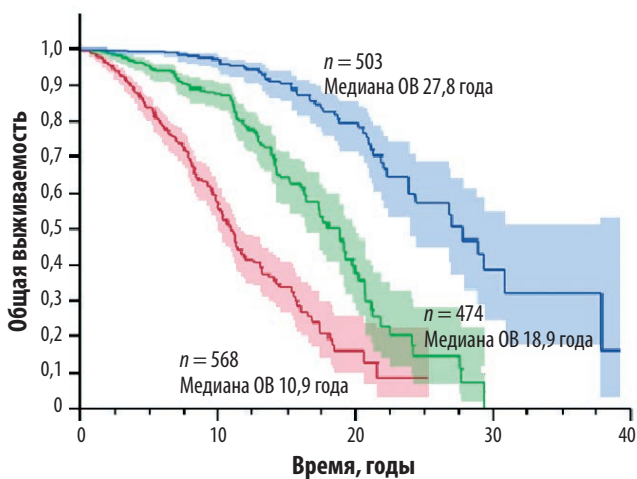


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных с истинной полицитемией, стратифицированных на группы риска [58]

Fig. 4. Overall survival (OB) rate of polycythemia vera patients stratified to risk groups [58]

Тактика лечения больных ИП основана на оценке факторов риска тромбозомболических осложнений. Пациенты могут быть стратифицированы в группы высокого или низкого риска на основании возраста и тромбозов в анамнезе. Пациенты группы низкого риска не имеют неблагоприятных прогностических факторов, пациенты группы высокого риска имеют один или два признака. Категория «промежуточный риск» включает в себя молодых пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска при отсутствии тромбозов в анамнезе. Пациенты группы низкого риска подлежат активному динамическому наблюдению. С целью контроля гематокрита больным проводят сеансы кровопусканий/эритроцитафереза. Для профилактики тромботических осложнений пациенты получают терапию антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота). Больные, отнесенные к группе высокого риска, нуждаются в проведении циторедуктивной терапии (гидроксимочевина/интерферон- α). Для группы промежуточного риска вырабатывается индивидуальная тактика ведения. В случае резистентности или непереносимости гидрокси-

мочевины, при наличии массивной спленомегалии и/или симптомов интоксикации препаратом выбора являются ингибиторы JAK2 (рис. 5) [59–61]. Следует отметить, что данная прогностическая система не предназначена для оценки выживаемости или риска трансформации в острый лейкоз или пост-ИП МФ [41].

Лейкоцитоз и аллельная нагрузка *JAK2V617F* являются дополнительными факторами риска тромботических осложнений [8, 60, 61]. В исследовании ECLAP (European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia) показано, что лейкоцитоз является независимым фактором риска тромботических осложнений. У больных ИП с высоким лейкоцитозом в дебюте заболевания существует высокий риск артериальных тромбозов и вторичного острого лейкоза и, как следствие, низкая ожидаемая продолжительность жизни [53, 62]. В ряде работ показано, что пациенты с аллельной нагрузкой *JAK2V617F* > 75 % имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [63]. Тем не менее в исследовании А. Tefferi и соавт. [64] не выявлено корреляции между сердечно-сосудистыми осложнениями и аллельной нагрузкой *JAK2V617F*.

При ИП терапевтические возможности ограничены, а имеющиеся препараты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, кровопускание, гидроксимочевина, интерферон α -2b, бусульфан) в основном направлены на профилактику тромботических осложнений и улучшение качества жизни. Пациенты из группы низкого риска (в возрасте менее 60 лет и не имеющие в анамнезе тромбозов) должны получать симптоматическое лечение ацетилсалициловой кислотой и кровопускания/эритроцитаферез [60]. Эффективность и безопасность низких доз ацетилсалициловой кислоты (100 мг в сутки) были оценены в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera) с включением 518 больных ИП [65]. Наблюдение в течение 3 лет показало снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, частоты инфаркта миокарда, инсульта, венозных тромбозов и кровотечений. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты могут быть использо-

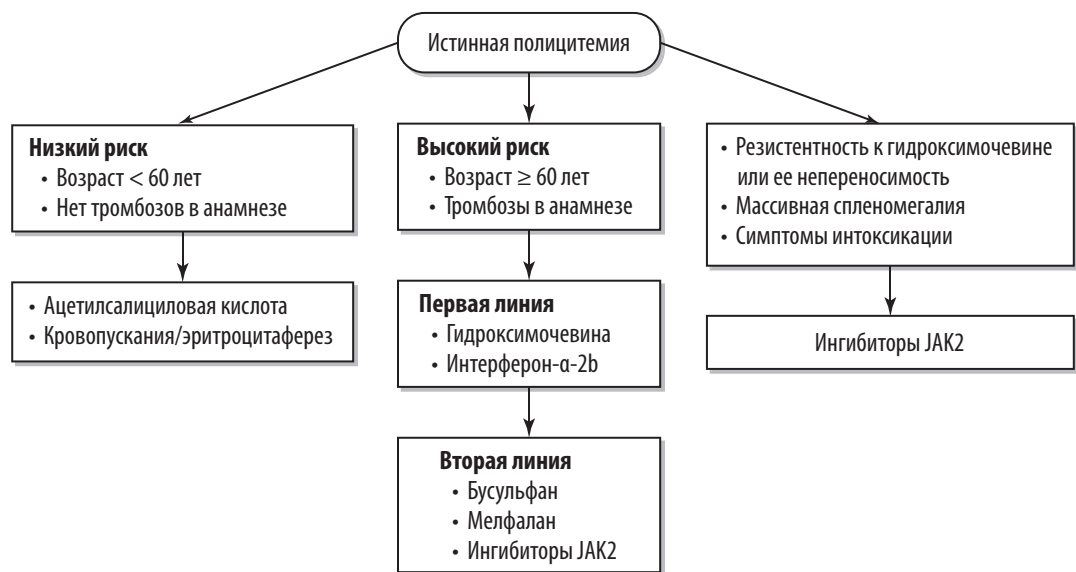


Рис. 5. Алгоритм лечения больных с истинной полицитемией (цит. с изменениями по [60])

Fig. 5. Algorithm of treatment of polycythemia vera patients (cited with modifications according to [60])

ваны в монорежиме или в комбинации с кровопусканием/эритроцитаферезом.

Снижение уровня гематокрита до менее 45 % приводит к уменьшению смертности от сердечно-сосудистой патологии и тромботических осложнений, в то время как плохо контролируемый гематокрит вызывает повышение риска тромботических осложнений за счет увеличения вязкости крови, уменьшения возврата крови через венозную систему и увеличения адгезии тромбоцитов [66–69]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании CYTO-PV (Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera) с включением 365 больных показано, что частота смерти от сердечно-сосудистых и тромботических осложнений у больных при достижении целевого уровня гематокрита менее 45 % в 4 раза ниже в сравнении с группой пациентов с уровнем гематокрита 45–50 % [70].

Циторедуктивная терапия больным с низким риском проводится в случае непереносимости кровопусканий, при прогрессировании заболевания, тромбоцитозе более $1500 \times 10^9/\text{л}$ или нарастании лейкоцитоза [71]. Пациентам из группы промежуточного риска, с высокой вероятностью сосудистых осложнений и больным из группы высокого риска в качестве первой линии терапии рекомендуется гидроксимочевина или интерферон α -2b (ИФН α -2b) [60, 71]. Гидроксимочевина является циторедуктивным препаратом, который снижает гиперпродукцию всех клеточных линий в костном мозге, купирует симптомы опухолевой интоксикации, приводит к уменьшению селезенки при ее увеличении (спленомегалии), лейкоцитоза, тромбоцитоза и поддержанию уровня гематокрита менее 45 %. Однако в ряде случаев наблюдается резистентность к гидроксимочевине или ее непереносимость либо развиваются неприемлемые побочные эффекты, такие как гиперкератоз, кожные язвы, панцитопения, нарушения со стороны ЖКТ, язвы в ротовой полости, стоматит. Среди пациентов, получающих терапию гидроксимочевинной, резистентность наблюдается в 11 % случаев, непереносимость — в 13 % [71, 72]. ИФН α -2b оказывает антипролиферативное действие на гемопоэтические клетки-предшественницы, индуцирует цитогенетические ремиссии и снижает аллельную нагрузку JAK2V617F. Назначение ИФН α -2b лимитировано развитием побочных эффектов (гриппоподобный синдром, утомляемость, нервно-психические расстройства, аутоиммунные нарушения) [60, 71]. Среди больных ИП, получавших ИФН α -2b в клинических исследованиях, 25–40 % прекратили лечение в течение 1–2 лет из-за развития побочных эффектов [73, 74]. Другими препаратами второй линии для больных с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью являются бусульфан, мелфалан или P³² [71]. Данные препараты обладают высокой лейкозогенностью, и их назначают пациентам в возрасте 70 лет и старше или при прогрессировании заболевания, когда риск тромбозов превосходит риск развития вторичного МДС или вторичного острого лейкоза [75].

Успешный контроль над заболеванием остается актуальной проблемой для больных как с низким, так и высоким риском, т. к. клиническая эффективность проводимой терапии в ряде случаев недостаточна. Ацетилсалициловая кислота и кровопускания/эритроцитаферез позволяют контролировать заболевание, однако у больных из группы низкого риска частота тромботических

осложнений составляет 2,5 случая на 100 пациентов в год (вдвое больше по сравнению с общей популяцией) [76]. В ряде наблюдений показано, что длительное лечение кровопусканиями может привести к железодефицитной анемии, которая является причиной усталости и реактивного тромбоцитоза [77]. Кроме того, следует помнить о клинической непереносимости процедур кровопускания/эритроцитафереза. Резистентность к гидроксимочевине является фактором риска прогрессирования заболевания с развитием пост-ИП МФ и смерти. Большинство больных ИП (20–60 %) продолжают терапию гидроксимочевинной, несмотря на неэффективность или непереносимость [72]. Критерии резистентности к гидроксимочевине или ее непереносимости предложены экспертами ELN (European LeukemiaNet) (табл. 2) [78].

В связи с появлением новых методов лечения возникла необходимость разработать стандартизованные критерии ответа на лечение. В 2013 г. ELN и International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment разработали критерии ответа, которые используются в клинических исследованиях (табл. 3) [79].

Открытие мутации JAK2V617F послужило поводом для разработки новых таргетных препаратов, в т. ч. ингибиторов JAK2. Данные препараты показали высокую эффективность у больных ПМФ. Больные ИП с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью в случаях некупируемого кожного зуда, тяжелых симптомов опухолевой интоксикации, при наличии массивной спленомегалии также являются кандидатами для терапии ингибиторами JAK2 [60]. Первые сообщения об эффективности ингибиторов JAK2 при ИП получены в клиническом исследовании II фазы лестауртиниба (регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT00586651). В исследовании показано, что лестауртиниб эффективно ингибирует сигнальные пути JAK2/STAT5 в опухолевых клетках у больных ИП и ЭТ [80]. Первичным оцениваемым показателем было снижение аллельной нагрузки JAK2V617F ≥ 15 %. Однако препарат показал недостаточную эффективность в отношении аллельной нагрузки

Таблица 2. Определение резистентности к гидроксимочевине или непереносимости препарата у больных с истинной полицитемией

Терапия гидроксимочевинной	Критерии резистентности/непереносимости
После 3 мес. терапии гидроксимочевинной ≥ 2 г/сут любой из критериев	1. Необходимость кровопусканий для поддержания уровня гематокрита < 45 % 2. Тромбоцитоз $> 400 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ 3. При массивной спленомегалии неспособность уменьшить размеры селезенки > 50 % или купировать симптомы интоксикации
При самой низкой дозировке гидроксимочевинной, необходимой для достижения полного или частичного ответа, любой из критериев	1. Абсолютное число нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ 2. Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$ 3. Гемоглобин < 100 г/л
При любой дозировке гидроксимочевинной	Наличие язв голеней или другие неприемлемые негематологические осложнения гидроксимочевинной (стоматит, осложнения со стороны ЖКТ, пневмонит, лихорадка)

Таблица 3. Критерии ответа на терапию истинной полицитемии

Ответ	Критерий
Полная ремиссия (A, B, C и D)	
A	Полное разрешение симптомов, связанных с заболеванием, включая пальпируемую гепатоспленомегалию, симптомы опухолевой интоксикации
B	Гематологическая ремиссия определяется как гематокрит < 45 % без кровопусканий; тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$
C	Нет прогрессирования заболевания и отсутствие кровотечений или тромбозомболических осложнений
D	Гистологическая ремиссия определяется как нормоклеточный костный мозг (с учетом возраста), отсутствие панмиелоза, отсутствие гиперплазии мегакариоцитарного роста и фиброз ≤ 1 (при гистохимическом окрашивании по Гомори)
Частичная ремиссия (A, B и C)	
Молекулярный ответ	
Полный ответ	Полная эрадикация выявляемого ранее молекулярного маркера
Частичный ответ	Снижение аллельной нагрузки $\geq 50 \%$
Нет ответа	Любой ответ, который не соответствует критериям частичного ответа
Прогрессирование заболевания	
Прогрессирование с развитием пост-ИП МФ, вторичного МДС, вторичного острого лейкоза	

и уменьшения спленомегалии. Кроме того, клиническое исследование было прекращено досрочно из-за большого числа нежелательных явлений (у каждого больного было зарегистрировано 1 нежелательное явление и более) [81]. Однако это исследование показало необходимость дальнейшего изучения ингибиторов JAK2 и синтеза новых таргетных препаратов для лечения ИП.

В 2011 г. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) для лечения ПМФ одобрен ингибитор JAK1 и JAK2 руксолитиниб. Основанием послужили данные, полученные в клинических исследованиях III фазы COMFORT-I, COMFORT-II (Controlled Myelofibrosis Study with JAK Inhibitor Therapy) [82, 83]. В доклинических испытаниях показано, что руксолитиниб способен ингибировать образование эритроидных колоний из клеток, полученных от больных ИП [84]. Результаты клинического исследования II фазы по определению дозировки с включением 34 больных ИП продемонстрировали хорошую переносимость и клиническую эффективность ингибиторов JAK2 у больных ИП с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью [85]. Оценка эффекта проводилась с использованием модифицированных критериев ELN, которые включали снижение гематокрита менее 45 % без кровопусканий, уменьшение пальпируемой селезенки, нормализацию числа лейкоцитов и тромбоцитов, а также купирование симптомов опухолевой интоксикации. Общий ответ был достигнут у 97 % пациентов к 24-й неделе (средняя продолжительность ответа составила 155 нед.). Руксолитиниб показал высокую эффективность в купировании симптомов опухолевой интоксикации (зуд, потливость, боль в костях) в течение 4 нед. от начала лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия и тромбоцитопения.

Полученные результаты послужили стимулом для проведения многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы RESPONSE по сравнению эффективности и безопасности руксолитиниба с наилучшей доступной терапией у больных ИП с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью (регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01243944). Критериями включения были спленомегалия и потребность в кровопусканиях для адекватного контроля гематокрита у больных ИП. Первичными оцениваемыми показателями были контроль гематокрита (< 45 %) и уменьшение объема селезенки ($\geq 35 \%$ от исходного). В группе больных ИП, получавших терапию руксолитинибом, первичные оцениваемые показатели достигнуты у 21 % участников по сравнению с 1 % в группе получавших наилучшую доступную терапию ($p < 0,0001$). Эффективный контроль гематокрита отмечен у 71,8 и 33,0 % пациентов в сравниваемых группах, сокращение объема селезенки на 35 % и более — у 38 и 1 % пациентов соответственно. Гематологическая ремиссия (гематокрит < 45 %, тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$) достигнута у 23,6 % больных ИП по сравнению с 8,9 % в группе контроля ($p = 0,0034$). Частота тромбозомболических осложнений была ниже у пациентов, получавших руксолитиниб, по сравнению с контрольной группой (1 vs 6 %). Лечение руксолитинибом также привело к уменьшению или полному исчезновению симптомов опухолевой интоксикации, которые оценивались по опроснику MPN-SAF. В целом руксолитиниб показал хорошую переносимость и профиль безопасности, сравнимый с данными, полученными в исследованиях COMFORT I и II [86].

Учитывая, что не все больные ИП имеют спленомегалию, инициировано многоцентровое контролируемое рандомизированное исследование III фазы RESPONSE 2 по изучению эффективности и безопасности руксолитиниба по сравнению с наилучшей доступной терапией у больных ИП без массивной спленомегалии [87].

В настоящее время продолжается рандомизированное многоцентровое двойное слепое клиническое исследование III фазы RELIEF (Randomized Switch Study from Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms; регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01632904) по оценке эффективности, безопасности, контролю над симптомами опухолевой интоксикации руксолитиниба в сравнении с гидроксимочевинной у больных ИП [88].

Момелотиниб (СУТ387) является ингибитором JAK1 и JAK2, который продемонстрировал значимый ответ у больных ПМФ в клинических исследованиях I–II фазы. Терапия момелотинибом эффективна в отношении сокращения размеров селезенки, достижения независимости от гемотрансфузий у большинства больных [89]. В настоящее время продолжается контролируемое рандомизированное исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности момелотиниба у больных ИП и ЭТ с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью, а также в случае отказа больного от любого доступного в настоящее время лечения (регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01998828). Первичный оцениваемый показатель определен как контроль гематокрита менее 45 % в отсутствие кровопусканий, лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты не более

$400 \times 10^9/\text{л}$, уменьшение ранее пальпируемой селезенки до нормальных размеров в течение 4 нед. лечения.

LY2784544 является селективным ингибитором JAK2, который продемонстрировал дозозависимое селективное действие в отношении клеток с мутацией V617F гена *JAK2* [90]. LY2784544 был протестирован в клиническом исследовании I фазы (регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01134120) у 38 больных (31 — с ПМФ, 1 — с ЭТ, 6 — с ИП) с мутацией V617F гена *JAK2*. Основной целью было определить профиль безопасности и переносимости LY2784544, а также рекомендуемую дозу препарата. У 3 из 6 больных ИП достигнут клиничко-гематологический частичный ответ при приеме препарата в дозе 120 мг в сутки. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (44 %), тошнота (29 %), повышение уровня креатинина (21 %), анемия, рвота и усталость (по 9 % каждое). Данный препарат будет проходить дальнейшие клинические исследования в рекомендованной суточной дозе 120 мг.

Новым классом таргетных препаратов являются ингибиторы гистондеацетилазы (histone deacetylase inhibitors, HDAC), которые подавляют пролиферацию опухолевых клеток путем индукции остановки клеточного цикла, дифференцировки и/или активации апоптоза [91]. Гивиностат оказывает целенаправленное действие в отношении клеток с мутацией V617F гена *JAK2*. Гивиностат прошел исследование II фазы при ИП ($n = 12$) и ЭТ ($n = 1$) с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью. Гивиностат имеет хорошую переносимость [92]. В целом у 75 % пациентов отмечено сокращение размеров селезенки, у 54 % — клиническое улучшение после 12 нед. лечения.

Другие ингибиторы HDAC отличаются плохой переносимостью. Так, в нерандомизированном клиническом исследовании II фазы при ИП ($n = 44$) и ЭТ ($n = 19$) во-риностат показал эффективность у 72 % больных. Однако 44 % пациентов выбыли из клинического исследования вследствие развития нежелательных явлений [93].

Новые пегилированные препараты ИФН- α (ПЭГ-ИФН- α) лучше переносятся и позволяют сократить частоту инъекций по сравнению с обычной формой препарата. ПЭГ-ИФН- α имеют благоприятный профиль токсичности в сравнении с гидроксимочевинной. Лечение ПЭГ-ИФН- α характеризуется высокой частотой гематологических и молекулярных ответов, что может предупредить прогрессирование заболевания с развитием пост-ИП МФ и ОМЛ. В 2008 г. в клиническом исследовании II фазы у всех пациентов ($n = 37$), леченных ПЭГ-ИФН- α , получены гематологический ответ и снижение аллельной нагрузки *JAK2*V617F [73]. В исследовании с включением 40 больных ИП частота общего гематологического ответа составила 80 %, полный молекулярный ответ достигнут у 14 % больных [94]. Тем не менее ПЭГ-ИФН- α противопоказан пациентам с заболеваниями щитовидной железы и при наличии психических расстройств. К настоящему времени информация о профилактике тромбозомболических осложнений при терапии ПЭГ-ИФН- α ограничена.

В настоящее время проводится ряд клинических исследований по оценке эффективности ПЭГ-ИФН- α у больных МПЗ: рандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности ПЭГ-ИФН α -2а в сравнении с гидроксимочевинной

у больных ИП и ЭТ высокого риска (регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01259856) [95]; рандомизированное клиническое исследование по сравнению безопасности и эффективности ПЭГ-ИФН α -2b и гидроксимочевины у больных ИП с впервые установленным диагнозом или в случае резистентности к гидроксимочевине (PROUD-PV; регистрация на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT01949805). Основным оцениваемым показателем является достижение полного клиничко-гематологического ответа (гематокрит < 45 % без кровопусканий, тромбоциты $< 400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нормальные размеры селезенки) к 12 мес. терапии [96].

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

С 2004 по 2014 г. в поликлиническое отделение ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России впервые обратились 1687 больных МПЗ. Доля пациентов с ИП составила 28 %, с ПМФ — 31 %, с ЭТ — 23 %, с неклассифицированными МПЗ — 18 % (рис. 6). С 2004 по 2014 г. в поликлиническом отделении Гематологического научного центра под наблюдением находилось 490 больных ИП.

В Гематологический научный центр обращаются пациенты из всех регионов Российской Федерации, но преимущественно из Центрального, Приволжского, Южного, Северо-Кавказского, Уральского федеральных округов. Наибольшее число пациентов — из Москвы и Московской области: 40 и 20 % соответственно.

В работе подвергнуты анализу клинические данные 100 историй болезни пациентов, которые наблюдаются в поликлиническом отделении Гематологического научного центра с 2008 г. по настоящее время. Длительность наблюдения за пациентами составила от 6 до 262 мес., медиана наблюдения — 14 мес. Преобладающее число пациентов — женщины. Доля женщин составила 67 %, мужчин — 33 %, соотношение мужчин/женщин — 1:2. Больные были в возрасте 23–80 лет (медиана 56 лет). Пациентов младше 35 лет (ранний взрослый возраст) было 9 (9 %), старше 60 лет (пожилой и старческий возраст) — 36 (36 %), среднего взрослого и позднего

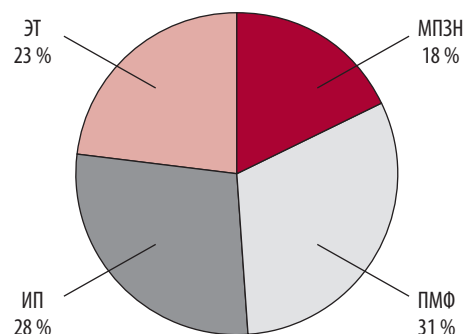


Рис. 6. Распределение больных с миелопролиферативными заболеваниями по нозологиям
ИП — истинная полицитемия; МПЗН — миелопролиферативные заболевания неклассифицированные; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Fig. 6. Nosological distribution of patients with myeloproliferative neoplasia
ИП — polycythemia vera; МПЗН — myeloproliferative neoplasia, unclassified; ПМФ — primary myelofibrosis; ЭТ — essential thrombocytopenia.

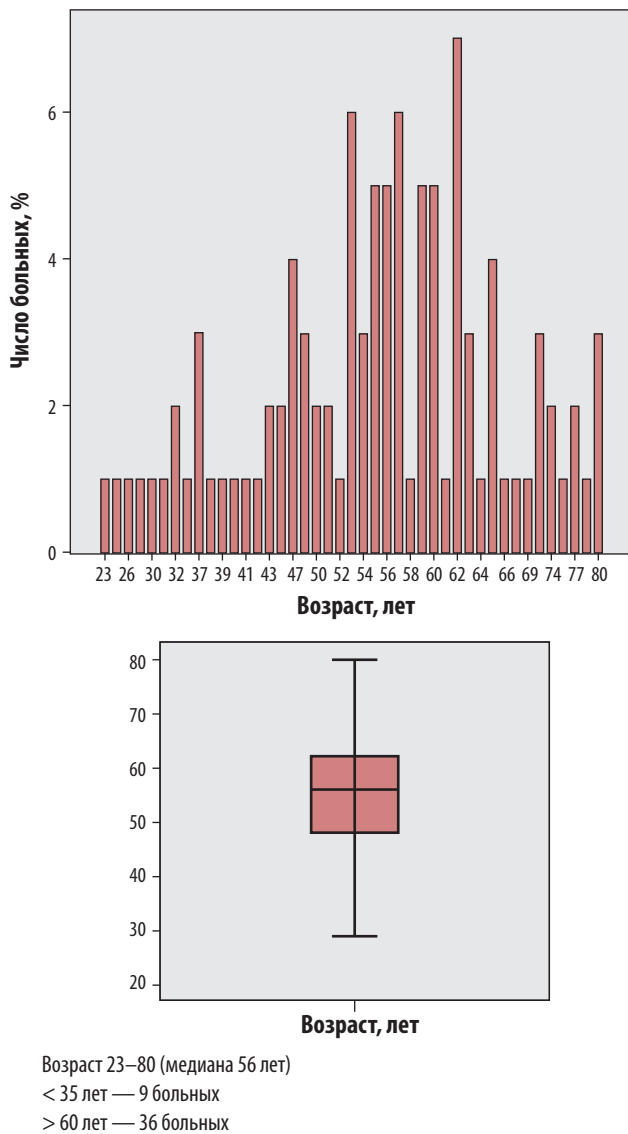


Рис. 7. Распределение больных с истинной полицитемией по возрасту

Fig. 7. Age distribution of polycythemia vera patients

взрослого возраста — 55 %. Таким образом, основная часть больных ИП трудоспособного возраста (рис. 7).

У всех больных диагноз ИП установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г.

Уровень гемоглобина у мужчин колебался от 149 до 260 г/л (медиана 181 г/л), уровень гемоглобина у женщин — от 136 до 247 г/л (медиана 177 г/л). Показатели крови: эритроциты у мужчин — $4,4\text{--}10,0 \times 10^{12}/\text{л}$ (медиана $7,1 \times 10^{12}/\text{л}$), эритроциты у женщин — $4,8\text{--}8,8 \times 10^{12}/\text{л}$ (медиана $6,9 \times 10^{12}/\text{л}$); тромбоциты $137\text{--}3934 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $551 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты $4\text{--}69 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $10,5 \times 10^9/\text{л}$); гематокрит 42–86 % (медиана 53 %). Всем больным выполнено молекулярно-генетическое исследование. У 72 пациентов проведен количественный анализ для выявления мутации V617F гена *JAK2*; у 28 — качественный анализ. Мутация *JAK2V617F* выявлена в 100 % наблюдений (рис. 8).

Со спленомегалией заболевание протекало у 70 % больных, у 30 % — размеры селезенки оставались нормальными. При пальпации размеры селезенки колебались от +2 до +15 см. Плеторический синдром (гиперемия лица, ладоней, инъектированность склер) на-

блюдался у 65 % пациентов. Практически все больные предъявляли жалобы на головную боль, головокружение; 25 % пациентов — на кожный зуд.

У 25 % ($n = 25$) больных был отягощенный анамнез: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу ($n = 8$), инфаркт миокарда ($n = 7$), тромбозы глубоких вен голени ($n = 5$), тромбозы воротной и селезеночной вен ($n = 3$), тромбоз яремной вены ($n = 1$), тромбоз легочной артерии ($n = 1$). Данные осложнения диагностированы за несколько лет до постановки диагноза ИП, но чаще они были первым проявлением заболевания (рис. 9).

При принятии решения о терапии обязательно учитывается наличие сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании они имели место у 72 больных. Самой частой была артериальная гипертензия, которая наблюдалась у 34 больных, мерцательная аритмия — у 6, заболевание щитовидной железы (узловой зоб) — у 11. Сахарный диабет 2-го типа был у 4 больных, хроническая обструктивная болезнь легких — у 4. Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, гастрит, колит) были у 24 больных, миома матки — у 9, аденома простаты — у 2, варикозная болезнь вен нижних конечностей — у 5. Онкологические заболевания в анамнезе без признаков рецидива или прогрессирования ко времени диагностики ИП (меланома, рак молочной железы, рак простаты, тератома матки, рак щитовидной железы, рак почки) были у 6 больных.

Все больные получали симптоматическую терапию, направленную на купирование сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация уровня АД, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликоземии, нормализация массы тела и т. д.). Аллопуринол назначался в дозе 100–300 мг/сут для предотвращения синдрома лизиса опухоли. В качестве симптоматического средства для купирования кожного зуда использовался транквилизатор (анксиолитик) гидроксизин 0,025–0,05 мг. Возможно назначение противосудорожных препаратов с учетом их анальгетического действия. Предусматривается терапия антиагрегантами, препаратами, улучшающими микроциркуляцию, или антигипоксантами. Пациенты получали специальное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями: 49 % больных — гидроксимочевину, 14 % — ИФН α -2b, 14 % — комбинированную терапию (гидроксимочевина и кровопускания или ИФН α -2b и кровопускания), 23 % — только кровопускания (рис. 10).

Ответ на лечение оценивался согласно модифицированным критериям ELN с учетом клинических и лабораторных данных. Критерии клинико-гематологического ответа включают полный, частичный ответы и отсутствие ответа. Во всей группе больных без учета проводимой терапии частота полных ремиссий составила 48 %, частичных — 41 %, без эффекта — 11 %. Частота полных ремиссий составила 71 % при терапии препаратами ИФН α -2b, 52 % при проведении кровопусканий/эритроцитафереза, 49 % при использовании гидроксимочевины и была самая низкая (14,5 %) при комбинированной терапии. Частота частичных ремиссий составила 35 % при проведении кровопусканий/эритроцитафереза, 39 % при циторедуктивной терапии гидроксимочевинной, 29 % при назначении ИФН α -2b, 71 % при комбинированной терапии. При иммунотерапии препаратами интерферона прогрессирования болезни не наблюдалось. В то же время при проведении кровопусканий/эритроцитафереза частота

Истинная полицитемия

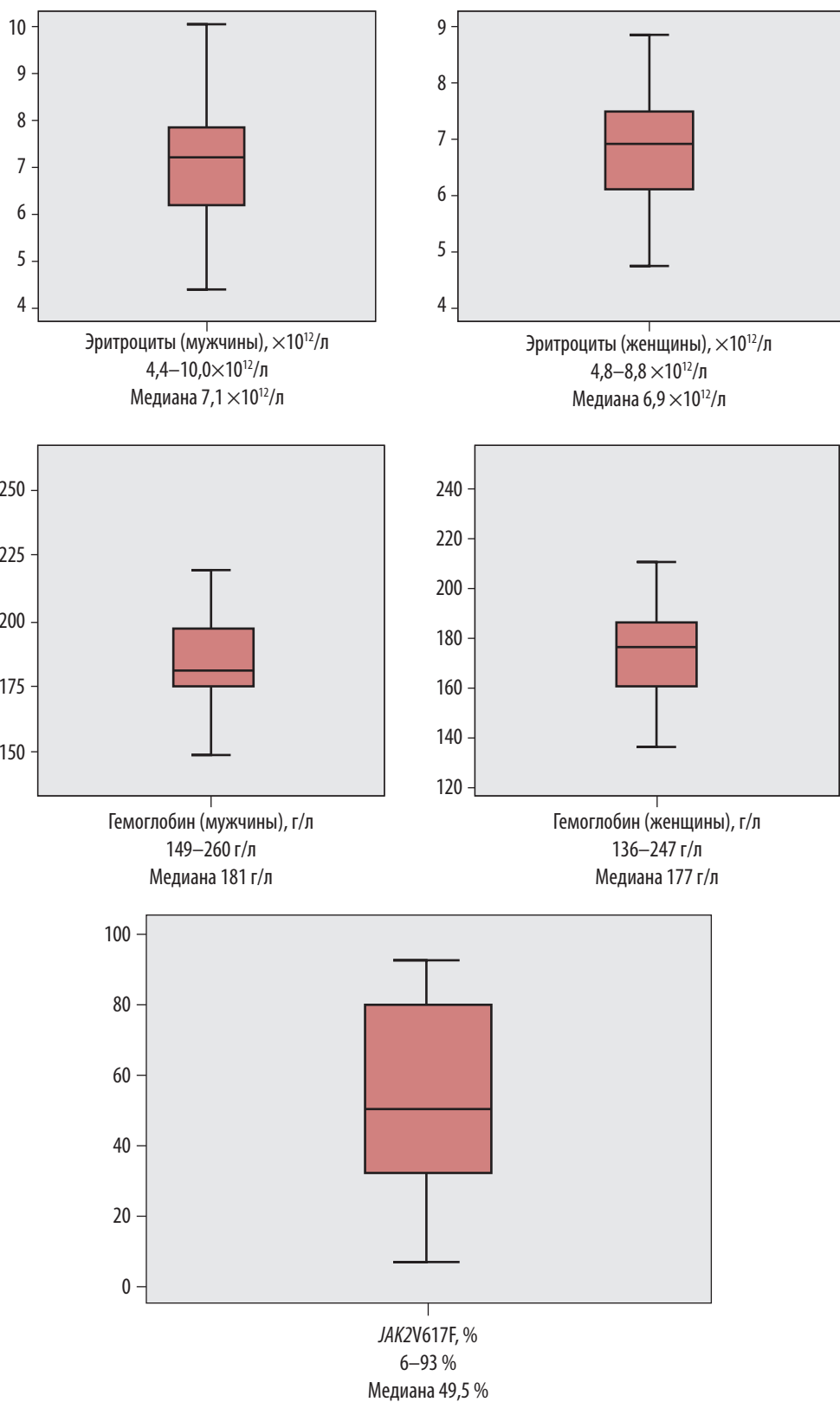


Рис. 8. Лабораторные показатели у больных с истинной полицитемией ко времени установления диагноза

Fig. 8. Lab test findings in polycythemia vera patients by the moment of diagnosing



Рис. 9. Частота тромбогеморрагических осложнений у больных с истинной полицитемией
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Fig. 9. The incidence of thrombohemorrhagic complications in polycythemia vera patients
ОНМК — acute cerebrovascular accident; ТЭЛА — pulmonary embolism.

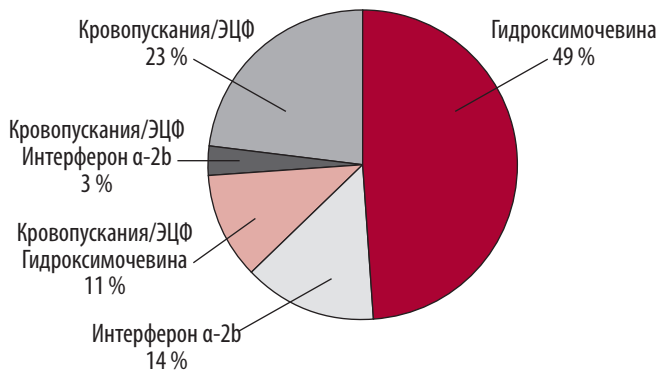


Рис. 10. Лечение больных с истинной полицитемией (данные Гематологического научного центра)
ЭЦФ — эритроцитаферез.

Fig. 10. Treatment of polycythemia vera patients (data of the Hematology Research Center)
ЭЦФ — erythrocytapheresis.

прогрессирования составила 13 %, циторедуктивной терапии — 12 %, комбинированной терапии — 14,5 %.

В исследовании СУТО-PV доказано, что снижение гематокрита до менее 45 % и поддержание гематокрита на этом уровне в 4 раза снижают риск смерти от сердечно-сосудистых и больших тромботических осложнений по сравнению с группой больных с высоким гематокритом. В нашей группе снижение гематокрита до менее 45 % на фоне лечения к моменту оценки достигнуто у 60 % больных (рис. 11).

Смена терапии проводилась в случае неэффективности, непереносимости лечения или развития осложнений. В нашей группе первичное лечение оказалось неэффективным у 22 % больных, непереносимость терапии констатирована у 7 % пациентов, осложнения, потребовавшие смены лечения, развились у 1 (1 %) человека. В случае неэффективности кровопусканий в качестве второго метода лечения больные получали циторедуктивную терапию гидроксимочевиной. При неэффективности гидроксимочевины пациентам проводили терапию ИФН α-2b либо комбинированное лечение. В случае развития побочных эффектов в виде дерматита в качестве второй линии больным назначали бусульфан. В группе больных, получавших лечение ИФН α-2b при неэффективности, непереносимости или развитии осложнений, в качестве второй линии назначали гидроксимочевину. При неэффективности комбинированного лечения гидроксимочевиной и кровопусканиями с учетом возраста пациентов назначался бусульфан. При смене лечения с одного вида на другой полная ремиссия не была достигнута ни у одного больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная полицитемия — клональное заболевание, в основе которого лежит мутация гена *JAK2*. ИП является наиболее распространенным из МПЗ. Пациенты испытывают изнурительный зуд и другие симптомы интоксикации, которые существенно снижают качество жизни, а при прогрессировании заболевания появляются новые симптомы, такие как спленомегалия. Прогноз у больных ИП достаточно благоприятный: продолжительность жизни колеблется в пределах 10–20 лет (в среднем 13,5 года), превышая зачастую 20-летний рубеж. Однако весьма высокой остается смертность на этапе, предшествующем установлению диагноза. Основной причиной

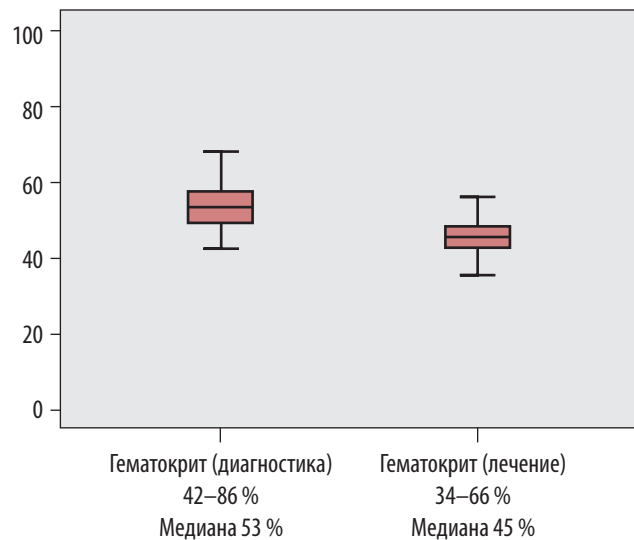


Рис. 11. Уровень гематокрита у больных с истинной полицитемией ко времени установления диагноза и на фоне проводимого лечения

Fig. 11. Hematocrit level in polycythemia vera patients by the moment of diagnosis and during treatment

смерти пациентов бывают тромботические осложнения. При большой давности заболевания риск прогрессирования с исходом во вторичный МДС, острый лейкоз или пост-ИП миелофиброз возрастает.

Несмотря на то что смертность больных ИП выше по сравнению с общей популяцией, многие пациенты имеют долгую медиану выживаемости, что подчеркивает важность эффективной и хорошо переносимой терапии. Лечение ИП в основном симптоматическое (антиагреганты, гемозкфузии, циторедуктивная терапия, лечение тромбозов). Эффективность терапии первой линии (полная ремиссия) составляет 14,5–71 %. Пациенты имеют ограниченные терапевтические возможности, и многие вынуждены продолжать неадекватное лечение, сопровождающееся нежелательными явлениями.

Открытие мутации гена *JAK2* в качестве молекулярной основы патогенеза ИП стало пусковым моментом для разработки препаратов целенаправленной (таргетной) терапии. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке преимуществ терапии ингибиторами *JAK2* и получены обнадеживающие результаты в лечении этого заболевания. Руксолитиниб — ингибитор *JAK2*, зарегистрирован в Российской Федерации для лечения больных ИП с резистентностью к гидроксимочевине или ее непереносимостью. Дальнейшие исследования, скорее всего, будут направлены на таргетные препараты и сравнение новых методов терапии с текущими стандартами лечения. Лучшая терапия для каждого пациента будет та, которая наряду с эффективностью хорошо переносится, обеспечивая больным удовлетворительное качество жизни.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

НИР по государственному заданию «Изучение молекулярных, цитогенетических, морфологических основ заболеваний системы крови с целью выявления молекулярно-био-

логических маркеров, улучшения диагностики, адекватного подбора дифференциальной терапии и мониторинга заболевания». Раздел «Мутации в генах JAK2, MPL, CALR, FIP1L1-PDGFR α , CSF3R, TET2, SFRS2, SF3B1 при миелодиспластических, миелолипролиферативных (МДС/МПЗ) и Ph-негативных неоплазиях: связь с клиническими особенностями и патоморфологией». Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-6293.2015.7 «Мутации в генах JAK2, MPL, CALR, SF3B1 при Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваниях (неоплазиях) и миелодиспластических/миелолипролиферативных заболеваниях».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.
Сбор и обработка данных: И.Н. Суборцева.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: И.Н. Суборцева.
Подготовка рукописи: И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician*. 2004;69:2139–44.
2. Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin. Pharmacother*. 2013;14:609–17. doi: 10.1517/14656566.2013.779671.
3. Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern Emerg Med*. 2010;5:177–84. doi: 10.1007/s11739-009-0319-3.
4. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:595–600. doi: 10.3109/10428194.2013.813500.
5. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014;92:289–97. doi: 10.1111/ejh.12256.
6. Passamonti F, Rumi E, Pungolino D, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117:755–61. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032.
7. Tibes R, Mesa RA. Emerging drugs for polycythemia vera. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18:393–404. doi: 10.1517/14728214.2013.832754.
8. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
9. Bandaranayake RM, Ungureanu D, Shan Y, et al. Crystal structures of the JAK2 pseudo kinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19(8):754–9. doi: 10.1038/nsmb.2348.
10. Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science*. 2014;344(6185). doi:10.1126/science.1249783.
11. Pradhan A, Lambert QT, Griner LN, et al. Activation of American Society of Hematology JAK2-V617F by components of heterodimeric cytokine receptors. *J Biol Chem*. 2010;285(22):16651–63. doi: 10.1074/jbc.m109.071191.
12. Chen E, Mullally A. How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2014:268–76. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.268.
13. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144–8. doi: 10.1038/nature03546.
14. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356(5):459–68. doi: 10.1056/nejmoa065202.
15. Ma W, Kantarjian H, Zhang X, et al. Mutation profile of JAK2 transcripts in patients with chronic myeloproliferative neoplasias. *J. Mol. Diagn*. 2009;11(1):49–53. doi: 10.2353/jmoldx.2009.080114.
16. Milosevic JD, Kralovics R. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative disorders. *Int J Hematol*. 2013;97(2):183–97. doi:10.1007/s12185-012-1235-2.
17. Tong W, Zhang J, Lodish HF. LNK inhibits erythropoiesis and Epo-dependent JAK2 activation and downstream signaling pathways. *Blood*. 2005;105(12):4604–12. doi: 10.1182/blood-2004-10-4093.
18. Gery S, Cao Q, Gueller S, et al. LNK inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2 mutant, JAK2V617F. *J. Leukoc. Biol*. 2009;85(6):957–65. doi: 10.1189/jlb.0908575.
19. Gery S, Gueller S, Chumakova K, et al. Adaptor protein LNK negatively regulates the mutant MPL, MPLW515L associated with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2007;110(9):3360–4. doi: 10.1182/blood-2007-05-089326.
20. Pardanani A, Lasho T, Finke C, et al. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. *Leukemia*. 2010;24(10):1713–8. doi: 10.1038/leu.2010.163.
21. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289–301. doi: 10.1056/nejmoa0810069.
22. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. TET2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell*. 2011;20(1):11–24. doi: 10.1016/j.ccr.2011.06.001.
23. Swierczek SI, Yoon D, Bellanne-Chantelot C, et al. Extent of hematopoietic involvement by TET2 mutations in JAK2V617F polycythemia vera. *Haematologica*. 2011;96(5):775–8. doi: 10.3324/haematol.2010.029678.
24. Li Z, Cai X, Cai CL, et al. Deletion of TET2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;118(17):4509–18. doi: 10.1182/blood-2010-12-325241.
25. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat. Genet*. 2012;44(11):1179–81. doi: 10.1038/ng.2413.
26. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al. IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010;24(6):1146–51. doi: 10.1038/leu.2010.77.
27. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia*. 2010;24(7):1302–9. doi: 10.1038/leu.2010.113.
28. Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia*. 2012;26(3):475–80. doi: 10.1038/leu.2011.253.
29. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2424–33. doi: 10.1056/nejmoa1005143.
30. Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, et al. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1217–9. doi: 10.1038/leu.2011.77.
31. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Rampal R, et al. DNMT3A mutational analysis in primary myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and advanced phases of myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1219–20. doi: 10.1038/leu.2011.82.
32. Abdel-Wahab O, Adli M, Lafave LM, et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. *Cancer Cell*. 2012;22(2):180–93. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.032.
33. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379–90. doi: 10.1056/nejmoa1311347.
34. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391–405. doi: 10.1056/nejmoa1312542.
35. Girodon F, Broseus J, Park-Alexandre JH, et al. Presence of Calreticulin Mutations in JAK2-Negative Polycythemia Vera. *Blood*. 2014;124: Abstract 1819.
36. Spivak JL, Considine M, Williams DM, et al. Two Clinical Phenotypes in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2014;371:808–17. doi: 10.1056/NEJMoa1403141.
37. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
38. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007;138:821–2. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06741.x.
39. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on polycythemia vera study group protocols. *Semin. Hematol*. 1986;23:132–43.
40. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol*. 1999;36:9–13.
41. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia*. 2014;28:1191–5. doi: 10.1038/leu.2013.380.
42. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol*. 2014;89:199–202. doi: 10.1002/ajh.23617.
43. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118:401–8. doi: 10.1182/blood-2011-01-328955.
44. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30:4098–103. doi: 10.1200/jco.2012.42.3863.
45. Abelson J, Andreasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:2226–30. doi: 10.3109/10428194.2013.766732.
46. Geyer HL, Emanuel RM, Dueck AC, et al. Distinct clustering of symptomatic burden amongst myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood*. 2014;123(24):3803–10. doi: 10.1182/blood-2013-09-527903.

47. Johansson P, Mesa R, Scherber R, et al. Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:441–4. doi: 10.3109/10428194.2011.619608.
48. Scherber R, Dueck AC, Kiladjian JJ, et al. (HU/IFNa/Aspirin) Conventional therapeutic options have limited impact on MPN symptoms: insights from a prospective analysis of the MPN-SAF. In: European Hematology Association, Amsterdam, Netherlands, June 14–17 2012. Abstract 366.
49. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106:2397–405. doi: 10.1002/cncr.21900.
50. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:313–20. doi: 10.1055/s-2007-976165.
51. Chou YS, Gau JP, Yu YB, et al. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol*. 2013;90:228–36. doi: 10.1111/ejh.12064.
52. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Ph-негативными миелолипролиферативными заболеваниями. *Кровь*. 2014;2(18):21–5.
[Melikyan AL, Subortseva IN, Sukhanova GA. Thrombohemorrhagic complications in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Krov'*. 2014;2(18):21–5. (In Russ)]
53. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105:2664–70. doi: 10.1182/blood-2004-09-3426.
54. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M, et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica* 2000;85:1011–8.
55. Kanitakis J, Arbona-Vidal E, Faure M. Porokeratosis in patients with polycythemia rubra vera: a new side effect of hydroxyurea? *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26:1040–1. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04202.x.
56. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23:2224–32. doi: 10.1200/jco.2005.07.062.
57. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29:3907–13. doi: 10.1200/jco.2011.36.0792.
58. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Chronic myeloproliferative neoplasias survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
59. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2012;26:205–11. doi: 10.1016/j.blre.2012.06.002.
60. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88:507–16. doi: 10.1002/ajh.23417.
61. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008;22:1494–502. doi: 10.1038/leu.2008.177.
62. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109:2446–52. doi: 10.1182/blood-2006-08-042515.
63. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21:1952–9. doi: 10.1038/sj.leu.2404854.
64. Tefferi A, Strand JJ, Lasho TL, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21:2074–5. doi: 10.1038/sj.leu.2404724.
65. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350:114–24. doi: 10.1056/nejmoa035572.
66. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/ijgm.s51800.
67. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22–33. doi: 10.1056/nejmoa1208500.
68. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica*. 2010;95:270–5. doi: 10.3324/haematol.2009.008417.
69. Gori T. Viscosity, platelet activation, and hematocrit: progress in understanding their relationship with clinical and subclinical vascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49:37–42. doi: 10.3233/CH-2011-1455.
70. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTO-reductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with Polycythemia Vera. *Thrombosis*. 2011;2011:794240. doi: 10.1155/2011/794240.
71. Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2685–90. doi: 10.3109/10428194.2014.893310.
72. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119:1363–9. doi: 10.1182/blood-2011-10-387787.
73. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112:3065–72. doi: 10.1182/blood-2008-03-143537.
74. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22:1990–8. doi: 10.1038/leu.2008.280.
75. Bjorkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29:2410–5. doi: 10.1200/jco.2011.34.7542.
76. Barosi G, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Identifying and addressing unmet clinical needs in Ph-neg classical myeloproliferative neoplasms: a consensus-based SIE, SIES, GITMO position paper. *Leuk Res*. 2014;38:155–60. doi: 10.1016/j.leukres.2013.09.008.
77. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062. doi: 10.1155/2011/536062.
78. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148:961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.
79. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121:4778–81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891.
80. Hexner EO, Serdikoff C, Jan M, et al. Lestaurtinib (CEP701) is a JAK2 inhibitor that suppresses JAK2/STAT5 signaling and the proliferation of primary erythroid cells from patients with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;111:5663–71. doi: 10.1182/blood-2007-04-083402.
81. Hexner E, Roboz G, Hoffman R, et al. Open-label study of oral CEP-701 (lestaurtinib) in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia with JAK2-V617F mutation. *Br J Haematol*. 2014;164:83–93. doi: 10.1111/bjh.12607.
82. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799–807. doi: 10.1056/nejmoa1110557.
83. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047–53. doi: 10.1182/blood-2013-02-485888.
84. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:127–40. doi: 10.1038/nrd3264.
85. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120:513–20. doi: 10.1002/cncr.28441.
86. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426–35. doi: 10.1056/nejmoa1409002.
87. Passamonti F, Saydam G, Lim L, et al. RESPONSE 2: a phase 3b study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with hydroxyurea-resistant/intolerant polycythemia vera vs best available therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32: Abstract TPS7128.
88. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The Efficacy and Safety of Continued Hydroxyurea Therapy Versus Switching to Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Symptom Study (RELIEF). *ASH Education Book*. 2014;124(21):3168.
89. Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, et al. Phase I/II study of CYT387, a JAK1/JAK2 inhibitor for the treatment of myelofibrosis. *Blood*. 2012;120: Abstract 178.
90. Verstovsek S, Mesa RA, Salama ME, et al. Phase I study of LY2784544, a JAK2 selective inhibitor, in patients with myelofibrosis (MF), polycythemia vera (PV), and essential thrombocythemia (ET). *Blood*. 2013;122: Abstract 665.
91. Vigushin DM, Coombes RC. Targeted histone deacetylase inhibition for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004;4:205–18. doi: 10.2174/1568009043481560.
92. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, et al. A pilot study of the histone-deacetylase inhibitor givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2010;150:446–55. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08266.x.
93. Andersen C, Mortensen N, Vestergaard H, et al. A phase II study of vorinostat (MK-0683) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF). *Haematologica*. 2013;98: Abstract P279.
94. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009;27:5418–24. doi: 10.1200/jco.2009.23.6075.
95. Mascarenhas J, Mesa R, Prchal J, Hoffman R. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2014;99(6):945–9. doi: 10.3324/haematol.2014.106013.
96. Harrison CN, Garcia NC. Management of MPN beyond JAK2. *ASH Education Book*. 2014;2014(1):348–54. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.348.